

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
19 septembre 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/072072 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/16,  
31/704, 9/50

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/00836

(22) Date de dépôt international : 8 mars 2002 (08.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/03235 9 mars 2001 (09.03.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES**  
**ETHYPHARM** [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550  
Houdan (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **LEBON,**  
**Christophe** [FR/FR]; 2, rue de la Beneterie, F-28260  
Rouvres (FR). **SALLE, Sandrine** [FR/FR]; 4, route de  
Rosny, F-78980 Saint Illiers La Ville (FR). **SUPLIE,**  
**Pascal** [FR/FR]; 11, rue du 8 mai 1945, F-27400 Montauve  
(FR).

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

**Publiée :**

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: GRANULES AND GRANULES COATED WITH A MASKED TASTE

(54) Titre : GRANULES ET GRANULES ENROBES AU GOUT MASQUE

(57) Abstract: Granules and coated granules, characterized in that they contain the following: a core containing at least one active ingredient which is optionally associated with at least one waxlike compound and optionally at least one polymer and/or binding agent; at least three successive layers of coating from the core outwards; a functional polymer coating (1) optionally containing a waxlike compound, enabling immediate, delayed or prolonged release, which can have a structure which is different from that of the first but which has a complimentary release function and which conditions the suspension medium.

(57) Abrégé : Granules et granules enrobés caractérisés en ce qu'ils comprennent: un coeur contenant au moins un principe actif éventuellement associé à au moins un composé cireux et éventuellement à au moins un polymère et/ou à un agent liant, au moins trois couches d'enrobage successives en partant du coeur: un enrobage fonctionnel polymérique (1) contenant éventuellement un composé cireux, permettant une libération immédiate, différée ou prolongée, un enrobage hydrophobe (2) contenant au moins un composé cireux, et un enrobage fonctionnel polymérique (3) contenant éventuellement un composé cireux, qui peut avoir une structure différente du premier, mais qui a une fonction de libération complémentaire et conditionne le milieu de suspension.

WO 02/072072 A2

### Granules et granulés enrobés au goût masqué

La présente invention concerne des granules et des  
5 granulés enrobés. Elle se rapporte également aux formes  
galéniques incorporant lesdits granules ou granulés  
enrobés.

L'administration de formes orales solides comme les  
comprimés peut s'avérer dangereuse, en particulier pour  
10 les enfants et les personnes âgées, qui préfèrent alors  
des comprimés à mâcher, des comprimés qui fondent dans la  
bouche ou dans une cuillère d'eau, des granules, des  
poudres, des solutions ou des suspensions.

Un certain nombre de principes actifs a un goût  
15 désagréable, de sorte qu'il est indispensable de masquer  
leur goût. On définit par masquage de goût, tout procédé  
permettant de retarder ou d'empêcher l'apparition d'un  
goût désagréable spécifique à un produit lors de son  
administration par voie orale ou buccale ou encore  
20 nasale.

Dans le cas de compositions pharmaceutiques  
administrées sous forme sèches, telle que les comprimés,  
ce masquage doit se maintenir au moins pendant le temps  
de séjour dans la cavité buccale, afin d'améliorer le  
25 confort et d'optimiser l'observance du traitement par le  
patient.

Dans le cas de formulations administrées sous forme  
liquide, de compositions conditionnées sous formes de  
flacons multidoses, et en particulier dans le cas de  
30 suspensions sèches destinées à une reconstitution  
extemporanée, appelées également suspensions sèches  
reconstituables, l'absence d'amertume doit être maintenue

pendant un temps équivalent, soit à la durée du traitement, soit à la durée d'utilisation du flacon. Le granule ou granulé actif enrobé utilisé dans de telles formulations devra donc être stable au contact d'une  
5 phase liquide aqueuse pendant un temps au moins égal à 24 heures. En pratique, ceci revient à empêcher la solubilisation du principe actif dans la phase liquide.

En général, le masquage du goût est réalisé par encapsulation du principe actif à l'intérieur d'une  
10 capsule ou par des techniques de microencapsulation dans lesquelles un enrobage polymérique est appliqué sur le principe actif (WO 92/11871).

L'une des solutions proposées consiste à enrober les particules de principe actif par un polymère  
15 cellulosique. Parmi ces polymères, on peut citer notamment l'éthylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose.

Une autre solution consiste à enrober la particule de principe actif avec un polymère de type acrylique.  
20 Parmi ces polymères, on distingue les polymères pH dépendants, c'est-à-dire les polymères dont la solubilité dépend du pH et les polymères insolubles dont les propriétés intrinsèques ne sont pas influencées par le pH du milieu.

25 Toutefois, même si le goût du principe actif présent dans les granules est masqué de façon satisfaisante, ces polymères interfèrent avec la libération du principe actif et nécessitent l'utilisation d'agents favorisant ou retardant la solubilisation du  
30 principe actif (GB 1 511 852; WO 91/16043).

De plus, les techniques et formules conventionnelles, bien que procurant un bon masquage de

goût, ne permettent pas d'obtenir des membranes stables en suspension plus d'une journée.

Des microsphères matricielles ont également été stabilisées, mais elles nécessitent un enrobage  
5 supplémentaire pour atteindre la stabilité souhaitée; une stabilité correcte peut être obtenue en pH acide avec des acétates de cellulose, mais on observe un retard à la libération (EP 0 293 885).

Aussi, existe-t-il encore un grand besoin d'avoir  
10 une formulation qui permette une libération rapide ou contrôlée du principe actif dans un milieu physiologique, sans qu'il y ait libération dudit principe actif dans le milieu de la formulation, et qui présente une stabilité suffisante, c'est à dire une capacité à conserver le  
15 masquage du goût pendant une période au moins égale à 24 heures.

Or, les inventeurs ont trouvé de manière  
surprenante qu'un granule ou un granulé comportant d'une part un cœur contenant un principe actif éventuellement  
20 associé à au moins un composé cireux et à au moins un polymère et d'autre part au moins trois couches d'enrobage, parmi lesquelles la deuxième contient au moins un composé cireux, permet d'isoler le principe actif pendant une durée suffisante pour assurer la  
25 stabilité du masquage du goût lorsque la suspension sèche incorporant ledit granule ou granulé enrobé est reconstituée par ajout d'un volume d'eau défini au moment de la première prise. Après administration, on peut avoir soit une libération immédiate, soit une libération  
30 modifiée, c'est-à-dire différée ou prolongée, du principe actif.

En conséquence, c'est un objet de la présente invention de résoudre les problèmes, ou du moins d'améliorer les solutions mises en œuvre dans l'art antérieur pour pallier les difficultés de mise au point  
5 de ce type de formulation.

La présente invention a donc pour objet des granules et des granulés enrobés caractérisés en ce qu'ils comprennent:

- un cœur contenant au moins un principe actif  
10 éventuellement associé à au moins un composé cireux et éventuellement à au moins un polymère et/ou à au moins un agent liant, et
- au moins trois couches d'enrobage successives en partant du cœur :
  - 15 • un enrobage fonctionnel polymérique (1) contenant éventuellement un composé cireux, permettant une libération immédiate, différée ou prolongée,
  - un enrobage hydrophobe (2) contenant au moins un composé cireux, et
  - 20 • un enrobage fonctionnel polymérique (3) contenant éventuellement un composé cireux, qui peut avoir une structure différente de l'enrobage (1), mais qui a une fonction de libération complémentaire et conditionne le milieu de suspension.
- 25 Au sens de la présente invention, on entend par libération immédiate, une libération dont la cinétique n'est pas substantiellement modifiée par la formulation et/ou par les paramètres du procédé de fabrication, ce qui signifie que le profil de dissolution du principe  
30 actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques. En revanche on entend par libération modifiée, une libération dont la cinétique est

substantiellement modifiée par la formulation et/ou par les paramètres du procédé de fabrication.

Au sens de la présente invention on entend par fonction de libération complémentaire une libération de même nature que celle obtenue avec l'enrobage (1).

Au sens de la présente invention, conditionner le milieu de suspension signifie que les caractéristiques de la suspension reconstituée, obtenue à partir des grains excipients, sont choisies en fonction du profil de libération du granule ou granulé actif enrobé, *in vitro* ou après administration de ladite suspension reconstituée.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, des couches supplémentaires peuvent être appliquées dont la composition est identique à celle des couches (1) et (3).

Un surenrobage destiné à masquer une éventuelle amertume liée aux composants de la troisième couche d'enrobage (3), qui ne modifie pas substantiellement les propriétés de libération des granules et des granulés, peut être appliqué.

Dans un mode particulièrement avantageux de l'invention, le cœur est un substrat neutre préférentiellement sphérique de granulométrie déterminée, à base d'amidon, de saccharose, d'éthylcellulose, de lactose ou de cire, sur lequel on applique en couche le principe actif par pulvérisation d'une suspension ou d'une solution dudit principe actif, dans un solvant aqueux, organique ou dans un mélange en présence d'au moins un agent liant ou d'au moins un polymère ou d'au moins un composé cireux ou d'un mélange d'au moins deux de ces agents et éventuellement de lubrifiants.

Dans un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le cœur est le principe actif lui-même, sous forme de cristal sphérique ou non, si sa granulométrie permet de réaliser directement un enrobage efficace.

5 Sinon une application en couche (montage) du principe actif sera réalisé par pulvérisation d'une solution ou d'une suspension dudit principe actif en présence d'au moins un agent liant ou d'au moins un polymère ou d'au moins un composé cireux ou d'un mélange d'au moins deux  
10 de ces agents et éventuellement de lubrifiants et de solvants organiques ou d'eau.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, le cœur est un granulé à base de principe actif obtenu par granulation. Le granulé peut  
15 être obtenu par granulation humide ou en lit d'air fluidisé, ou par cristallisation sphérique ou par émulsion-diffusion de solvant préférentiellement en utilisant (a) des solutions de granulations à base de solutions organiques de composé(s) cireux en présence  
20 d'agents lubrifiants et de plastifiants ou (b) un polymère tel que l'hydroxypropylméthylcellulose. En outre, un montage du principe actif pourra être réalisé en utilisant ledit granulé comme support, par pulvérisation d'une solution ou suspension de principe  
25 actif dans des solvants organiques ou dans l'eau, en présence d'au moins un agent liant ou d'au moins un polymère ou d'au moins un composé cireux ou d'un mélange d'au moins deux de ces agents et éventuellement de lubrifiants.

30 Outre le principe actif, le cœur peut contenir divers agents; parmi ces agents, on trouve des agents insolubles, notamment le talc, le dioxyde de silicone, le

dioxyde de titane, la silice, l'alumine, l'amidon et leurs mélanges; on trouve également des agents solubles, notamment le mannitol, le saccharose, le lactose, le dextrose, le chlorure de sodium, le sorbitol et leurs  
5 mélanges, le polyéthylène glycol ou des composés amphiphiles (stéarate de magnésium, polysorbates).

Le cœur peut contenir jusqu'à 100 % de principe actif, de préférence entre 30 et 85 % en fonction du dosage de la formulation finale et de la proportion de  
10 masse sèche en suspension pour avoir une suspension homogène.

Le cœur contenant le principe actif peut avoir n'importe quelle taille adaptée, mais de préférence la distribution de taille du cœur contenant le principe  
15 actif présente une moyenne comprise entre 100 à 500  $\mu\text{m}$ , la moyenne étant préférentiellement comprise entre 100 à 250  $\mu\text{m}$  lorsque le cœur est un granulé ou le principe actif lui-même, et préférentiellement comprise entre 400 et 500  $\mu\text{m}$  lorsque le cœur est un support neutre sur  
20 lequel le principe actif est appliqué en couche.

A titre de principes actifs, on peut utiliser notamment et sans se limiter à cette liste: des anti-acides, des anti-inflammatoires, des vaso-dilatateurs coronariens ou périphériques, des anti-infectieux, des  
25 antibiotiques, des antiparasitaires, des anxiolytiques, des psychotropes, des neuroleptiques, des stimulants du système nerveux central, des antihistaminiques, des anti-diarrhéiques, des compléments nutritionnels, des antiviraux, des anti-spasmodiques, des vaso-  
30 constricteurs, des anti-thrombotiques, des anti-migraigneux, des analgésiques, des anti-pyrétiques, des



antiasthmatiques, des antitussifs, des mucorégulateurs, des décongestionnants, des extraits végétaux et des antinauséux.

De préférence, le principe actif est une substance  
5 anti-infectieuse, choisie parmi les macrolides.

Parmi ces derniers, on peut citer notamment l'érythromycine et ses dérivés, et la clarithromycine.

Selon l'invention, les enrobages (1) et (3) sont des enrobages fonctionnels, qui ont pour but de conférer  
10 une propriété de libération du principe actif, soit immédiate, soit prolongée, soit différée; ils sont constitués par des polymères classiquement connus de l'homme du métier pour conférer lesdites propriétés éventuellement associés à un composé cireux. On peut  
15 notamment citer comme polymères à libération différée: les polyméthacrylates notamment ceux commercialisés sous le nom Eudragit®L, Eudragit®S et Eudragit® FS30D, l'acétophtalate de cellulose et l'acétate de cellulose; comme polymères à libération prolongée: les  
20 polyméthacrylates notamment ceux commercialisés sous le nom Eudragit® NE, Eudragit®RS et Eudragit®RL, l'éthyl cellulose, le polyvinyl acétate, le polyvinyl alcool et leurs copolymères; et comme polymères à libération immédiate: les polyméthacrylates notamment ceux  
25 commercialisés sous le nom Eudragit®E.

Les composés cireux utilisés peuvent être notamment choisis dans le groupe constitué par: les cires, les cires Novata®, les gélucires et suppocires, les macrogol glycériques, les acides gras (acide stéarique), les

esters d'acides gras, le monostéarate de glycérol Précirrol®, Compritol®.

Parmi ces composés cireux, on utilisera avantagement les composés cireux hydrophobes et encore  
5 plus avantagement des composés cireux hydrophobes présentant un faible HLB (balance hydrophile-lipophile) et possédant un point de fusion compris entre 35 et 53°C, préférentiellement entre 37 et 43°C. On peut citer, à titre non limitatif les composés cireux commercialisés  
10 sous les noms de Gélucire® 43/01 et de Novata®AB.

Ces composés cireux peuvent être associés à du monostéarate de glycérol (GMS).

Ainsi, dans le cas où l'on souhaite une libération immédiate, on peut utiliser comme enrobages fonctionnels  
15 (1) et (3), un enrobage constitué avantagement d'un mélange d'Eudragit® E100 et éventuellement de composés cireux hydrophobes présentant un faible HLB (balance hydrophile-lipophile) et possédant un point de fusion compris entre 35 et 53°C, préférentiellement entre 37 et  
20 43°C en présence de lubrifiants. On peut citer, à titre non limitatif, Gélucire® 43/01 et Novata®AB, éventuellement associés à du monostéarate de glycérol (GMS).

Dans le cas où l'on souhaite une libération  
25 différée, on peut utiliser comme enrobages fonctionnels (1) et (3), un enrobage à base d'une dispersion aqueuse ou d'une solution organique d'Eudragit® L en présence de plastifiants hydrophobes et de lubrifiants.

Dans le cas où l'on souhaite une libération  
30 modifiée, les enrobages fonctionnels (1) et (3) peuvent être à base d'une dispersion aqueuse ou d'une solution organique d'éthylcellulose ou d'Eudragit® RL ou RS ou un

enrobage à base d'une solution organique de ces polymères ou d'Eudragit® S en présence ou non de composés cireux et/ou d'agents de lubrification, de plastifiants et de lubrifiants.

- 5           Le taux d'enrobage pour l'enrobage (1) (calculé en pourcentage (p/p) de matière sèche appliquée sur le substrat de départ) est avantageusement compris entre 5 et 100% et préférentiellement entre 30 et 60%.

10           L'enrobage hydrophobe (2) a pour but d'augmenter la stabilité du grain en suspension. Il est constitué à base d'une solution de composés cireux dans un solvant et comprend éventuellement un agent de lubrification comme par exemple du talc, de la silice colloïdale hydrophobe ou du monostéarate glycérol (GMS). Le taux d'enrobage  
15           pour ce second enrobage (calculé en pourcentage (p/p) de matière sèche appliquée sur le substrat de départ) est avantageusement compris entre 5 et 100% et préférentiellement entre 20 et 80%.

20           Ainsi, cet enrobage hydrophobe (2) comprend de manière avantageuse un composé cireux ou une association de composés cireux hydrophobes à faible HLB et possédant un point de fusion compris entre 35 et 53°C, préférentiellement 37 et 43°C dans un solvant. On peut citer notamment Gélucire® 43/01, Gélucire® 53/01,  
25           Novata®AB, le monostéarate de glycérol et leurs mélanges.

30           L'enrobage fonctionnel polymérique (3) qui a des fonctions de libération complémentaires à celles de l'enrobage (1) est soit identique, soit analogue audit enrobage (1), mais présente les mêmes propriétés vis à vis de la libération du principe actif et conditionne le milieu de suspension. Le taux d'enrobage au niveau de cet enrobage (3) (calculé en pourcentage (p/p) de matière

sèche appliquée sur le substrat de départ) est avantageusement compris entre 5 et 200% et préférentiellement entre 80 et 160%.

Dans l'hypothèse où l'enrobage (3) possède un goût  
5 prononcé dû aux excipients qu'il comporte, alors un surenrobage à base d'Eudragits® RL30D et RS30D ou de leurs mélanges, en présence de plastifiants et de lubrifiants, est appliqué. Le taux d'enrobage à ce niveau sera avantageusement compris entre 0 et 15% et  
10 préférentiellement entre 0 et 5%.

Les agents de lubrification (agents lubrifiants) sont avantageusement choisis dans le groupe comprenant le talc, la silice hydrophobe colloïdale et le monostéarate de glycérol.

15 Les plastifiants sont avantageusement choisis dans le groupe constitué par le dibutylsébacate, le triéthylcitrate, le diéthylphthalate, l'acétyltriéthylcitrate, l'acétyltributylcitrate, le monostéarate de glycérol (GMS) et le Myvacet®.

20 Les granules et les granulés enrobés de l'invention sont préparés selon un procédé qui comprend la réalisation du cœur ou support et inclut éventuellement une étape complémentaire de montage.

Le procédé peut avantageusement comprendre les  
25 étapes suivantes:

- application du principe actif solubilisé sur le support, en présence de composés cireux préférentiellement hydrophobes et/ou de polymères, et d'au moins un agent de lubrification dans un solvant  
30 ou un mélange de solvants,
- application d'un premier enrobage, enrobage fonctionnel polymérique (1) et éventuellement de

composés cireux, ledit enrobage permettant une libération immédiate, différée ou prolongée,

- application d'un second enrobage, enrobage hydrophobe (2) contenant au moins un composé cireux ou une association de composés cireux,
- application d'un troisième enrobage, enrobage fonctionnel polymérique (3) et éventuellement de composés cireux, ledit enrobage pouvant avoir une structure différente de celle de l'enrobage (1), mais présentant une fonction de libération complémentaire, et éventuellement
- séchage des granules ou des granulés ainsi obtenus.

Les solvants d'enrobage sont ceux classiquement utilisés par l'homme du métier. On peut citer à titre d'exemples l'eau, le chlorure de méthylène, l'éthanol, l'isopropanol et leurs mélanges.

Ce procédé est réalisé en lit d'air fluidisé ou par tout autre procédé industriel similaire connu de l'homme du métier.

L'opération de séchage peut être réalisée en lit d'air fluidisé, en sécheur rotatif sous vide ou par toute technique équivalente permettant d'enlever les solvants résiduels.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le procédé comprend en outre l'application de couches supplémentaires identiques aux couches (1) et (3) et essentiellement l'application d'un surenrobage visant à masquer le goût des composants de l'enrobage précédent.

Les granules et les granulés enrobés selon l'invention peuvent être mis en œuvre au sein de toute formulation galénique adéquate permettant une

reconstitution immédiate en milieu liquide. Ils peuvent notamment être utilisés pour préparer des sirops secs, des comprimés, des sachets et des suspensions. Parmi ces dernières, on choisira avantageusement les suspensions  
5 sèches reconstituables, c'est-à-dire des poudres conditionnées en flacons multidoses qui peuvent être reconstituées avant usage en tant que suspension dans un liquide comme de l'eau.

Les poudres reconstituables préparées à partir des  
10 granules et des granulés selon l'invention, sont stables au stockage et les suspensions, une fois reconstituées dans le flacon multidose, présentent un goût masqué pendant toute la durée du traitement ou bien, dans le cas où le traitement nécessite plusieurs flacons, pendant  
15 tout le temps d'utilisation du flacon. Dans tous les cas, la suspension reconstituée est stable pendant au moins 24 heures. Ces suspensions présentent en outre une biodisponibilité suffisante et sont particulièrement utiles en pédiatrie et en gériatrie.

20 L'invention a également pour objet une suspension sèche reconstituable contenant des granules ou des granulés selon l'invention.

Dans cette formulation, c'est le grain actif qui confère les propriétés de masquage de goût et de  
25 libération à la suspension.

Cette suspension sèche reconstituable contient en outre des excipients conférant à la formulation reconstituée, des caractéristiques organoleptiques particulières, et d'autre part, une stabilité  
30 microbiologique.

Ces excipients sont choisis parmi ceux classiquement utilisés par l'homme de l'art pour réaliser ces formulations. On peut citer parmi ces excipients les édulcorants, les colorants, les agents conférant de la viscosité ou épaississants, les agents modulateurs de pH, les agents conservateurs (antimicrobiens ou fongicides), des agents tensioactifs, des antioxydants.

Cette suspension peut être obtenue de plusieurs manières:

- 10 - par adjonction simple au grain actif des excipients sous forme de mélange de poudre,
- par adjonction au grain actif d'un granulé sec d'excipients. Dans ce cas, les excipients sont des granulés préférentiellement obtenus par granulation humide;
- 15 - par adjonction au grain actif des excipients montés sur le grain actif par un procédé d'enrobage réalisé avantageusement en lit d'air fluidisé.

Aussi l'invention a également pour objet un mélange sec comprenant des granules ou des granulés selon la présente invention associés à tout excipient approprié pour avoir une suspension sèche reconstituable en milieu liquide parmi lesquels au moins l'un est un agent épaississant, l'un est un agent conservateur et l'un est un agent modulateur de pH.

Au titre d'épaississant, on peut citer tous les épaississants connus de l'homme du métier, notamment ceux choisis dans le groupe comprenant les gommes comme le xanthane, le guar et la gomme adragante, le silicate de magnésium et leurs associations, l'alginate de sodium, l'alginate de propylène glycol, les composés cellulosiques tels l'hydroxyéthyle cellulose,

l'hydroxypropyle cellulose, la méthyle cellulose, la carboxyméthyle cellulose, les carbomères, la gélatine, les poloxamères, ou les associations de ces composés et les carraghénanes.

5        Au titre d'agent ajusteur de pH, on peut citer avantageusement ceux choisis dans le groupe comprenant l'acide citrique, la soude, le citrate de sodium, le citrate trisodique ou tout composé pharmaceutiquement acceptable ayant la capacité de tamponner une solution  
10    aqueuse.

      Au titre d'agent conservateur, on peut citer ceux choisis dans le groupe comprenant le sorbate de potassium ou de sodium, le benzoate de sodium, l'azorubine, le bronopol, l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA),  
15    les p-hydroxybenzoate (parabènes) de méthyle, d'éthyle, de propyle et de butyle ainsi que leurs sels, utilisés seuls ou en mélange, l'acide propionique, les sulfites et le crésol.

      La suspension peut en outre contenir un ou  
20    plusieurs édulcorant(s) comme les sels de saccharine et/ou l'acésulfame de potassium, ou tout autre édulcorant connu de l'homme du métier tel que l'aspartam, le saccharose et ses dérivés, le tréhalose, le glycyrrhizinate de sodium ou leurs mélanges, un agent  
25    opacifiant comme Opadry® OYB ou les oxydes de titane et des agents de capture des produits tels que les cyclodextrines dont les quantités seront adaptées en fonction de la taille de la molécule et de la fonction à isoler.

30        La suspension peut également contenir une ou plusieurs composition(s) aromatique(s) et un agent de



charge, en particulier des polyols, par exemple le sorbitol (Neosorb®), le xylitol et le lactitol.

Le grain d'excipient peut être obtenu par un procédé de granulation humide ou tout autre procédé industriel similaire connu de l'homme du métier. Il peut être notamment obtenu par réalisation d'une solution hydro-alcanolique des édulcorants et/ou des conservateurs qui servira de liquide de mouillage à un mélange d'agent de charge tel le sorbitol, d'agent épaississant, d'agent opacifiant, d'agent ajusteur de pH, éventuellement des compositions aromatiques, l'agent de charge ayant pour fonction de créer une masse suffisante pour la granulation. Tout autre excipient remplissant la même fonction pourra également être utilisé.

Une autre alternative consiste à monter les excipients sur le grain actif par toute technique connue de l'homme du métier, notamment en lit d'air fluidisé.

Au moment de la première prise du médicament, la suspension est préparée par ajout d'une quantité d'eau définie (par exemple en volume, ou par un trait de jauge sur le flacon), directement dans le flacon contenant le mélange sec final.

Les grains excipients ainsi préparés permettent une reconstitution rapide de la suspension, qui ne nécessite qu'une agitation manuelle par retournement pour homogénéiser la préparation; en outre la suspension obtenue présente une bonne stabilité bactériologique et une stabilité du masquage supérieure à 7 jours et indépendante du pH de la suspension. Elle est particulièrement utile en pédiatrie et en gériatrie.

Le pH de la suspension est ajusté selon les propriétés du granule ou du granulé enrobé à associer.

Dans le cas où l'on souhaite une libération immédiate, le pH de la suspension sera compris entre 5,5 et 10, de préférence entre 8,5 et 10. Dans le cas d'une libération différée, le pH de la suspension sera compris entre 3 et 5 7, de préférence entre 4 et 5.

Grâce à la présence des agents cireux, la stabilité du masquage des suspensions est améliorée. Les agents cireux permettent en outre de diminuer la quantité de polymères utilisés pour l'enrobage, donc la toxicité 10 induite par lesdits polymères.

L'invention et les avantages qui en découlent, ressortiront mieux des exemples de réalisation qui suivent.

15 **Exemple 1:** suspension de clarithromycine (CHL 13.05) à libération immédiate

1.1. Préparation du granulé actif: la CHL 13.05 utilisée possédant une granulométrie fine, une 20 granulation suivie d'un montage sera réalisée.

- Etape 0: un mélange de poudres a été réalisé et placé dans la cuve du lit d'air fluidisé:

CHL 13.05:	71,4%
Aérosil® R972:	7,1%
25 Talc M 10:	21,5%

- Etape 1a: granulation

Une solution à base de Gélucire® 43/01 - Aérosil® R 972 (81%-19%) dans le chlorure de méthylène est pulvérisée sur le mélange de poudres.

30 La concentration en sec dans le chlorure de méthylène est égale à 10% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égal à 37,5% en poids.

- Etape 1b: montage

Une solution à base de CHL 13.05 - Gélucire® 43/01 - Talc M 10 (51,7%-34,5%-13,8%) dans un mélange de chlorure de méthylène - éthanol (77,9%-22,1% en poids) est pulvérisée  
5 sur le granulé obtenu à l'étape 1a.

La concentration en sec dans le chlorure de méthylène - éthanol est égale à 11,9% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égal à 100% en poids.

- Etape 2: enrobage (1) = enrobage fonctionnel  
10 polymérique

Une solution à base d'Eudragit® E 100 - Gélucire® 43/01 - Talc M (10/1) (51,4%-5,7%-42,9%) dans un mélange chlorure de méthylène/eau (10/1) est pulvérisée sur le granulé obtenu à l'étape 1b.

15 La concentration en sec dans le chlorure de méthylène est égale à 12,9% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égale à 52,5% en poids.

- Etape 3: enrobage (2) = enrobage hydrophobe

Une solution à base de Gélucire® 43/01 - Talc M 10  
20 (57,1%-42,9%) dans le chlorure de méthylène est pulvérisée sur le granulé obtenu à l'étape 2.

La concentration en sec dans le chlorure de méthylène est égale à 18,2% et le rapport sec pulvérisé/substrat est égal à 35% en poids.

- 25 • Etape 4: enrobage (3) = enrobage fonctionnel polymérique

Une solution à base d'Eudragit® E 100 - Gélucire® 43/01 - Talc M (10/1) (45,7%-11,4%-42,9%) dans un mélange chlorure de méthylène/eau (10/1) est pulvérisée sur le  
30 granulé obtenu à l'étape 3.

La concentration en sec dans le mélange chlorure de méthylène/eau est égale à 12,9% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égal à 105% en poids.

5            1.2. Préparation du grain pour suspension

Excipient	Quantité (g)
Sorbitol (Néosorb® P100T)	400
Carraghénane (Viscarin® GP 209)	48,7
Composition aromatique	24,9
Acide citrique	0,7
Opadry® OYB	48,7
Solution de mouillage	
Saccharinate de sodium	4,2
Parabens totaux (Nipasept® de sodium)	14
Acésulfame de potassium	1,0
Eau purifiée	35,1
Ethanol 96 BG	35,1

1.3. Répartition et reconstitution de la suspension.

30% de grains d'excipients et 70% de grains actifs  
 10 sont introduits dans le conditionnement final (par mélange puis simple alimentation ou double alimentation sans mélange préalable). Le flacon est rempli en fonction de la dose de CHL 13.05 prise pour le traitement. Au moment de l'utilisation, on complète au niveau par de  
 15 l'eau minérale. La suspension reconstituée est stable pendant au moins 7 jours.

**Exemple 2:** suspension de clarithromycine (CHL 13.05) à libération différée (suspension entérique)

20

2.1. Préparation du grain actif:

- Etape 1: les étapes de constitution du grain sont analogues à celles de l'exemple précédent.

- Etape 2: enrobage (1) = enrobage fonctionnel polymérique

5 Une solution à base d'Eudragit® L30D (extrait sec) - Myvacet 9,45 - Talc M 10 (77%-11,5%-11,5%) diluée dans l'eau purifiée est pulvérisée sur le granulé obtenu à l'étape 1.

La concentration en sec dans l'eau totale est égale à  
10 32,6% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égal à 39% en poids.

- Etape 3: enrobage (2) = enrobage hydrophobe

Une solution à base de Gélucire® 43/01 - Talc M 10 (57,1%-42,9%) dans le chlorure de méthylène est  
15 pulvérisée sur le granulé obtenu à l'étape 2.

La concentration en sec dans le chlorure de méthylène est égale à 19,4% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égal à 35% en poids.

- Etape 4: enrobage (3) = enrobage fonctionnel polymérique

Une solution à base d'Eudragit® L30D (extrait sec) - Myvacet 9,45 - Talc M 10 (71,4%-10,7%-17,9%) dilué dans l'eau purifiée est pulvérisée sur le granulé obtenu à l'étape 3.

25 La concentration en sec dans l'eau totale est égale à 34,5% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égale à 154% en poids.

- Etape 5: surenrobage

Une solution à base d'Eudragit® S100 - Myvacet 9,45 -  
30 Talc M 10 (83,3%-8,3%-8,3%) dans l'éthanol est pulvérisée sur le granulé obtenu à l'étape 4.

La concentration en sec dans l'éthanol est égale à 9,8% en poids et le rapport sec pulvérisé/substrat est égal à 0,6% en poids.

## 5 2.2. Préparation du grain pour suspension:

La formule est la suivante:

Excipient	Quantité (g)
Sorbitol Néosorb® P100T	400
Carraghénane Viscarin® GP 209	49,1
Composition aromatique	25,1
Acide citrique	14,5
Opadry®OYB	49,1
Solution de mouillage	
Saccharinate de sodium	4,3
Parabens totaux (Nipasept® sodium)	10,5
Acésulfame de potassium	1,1
Eau purifiée	35,1
Ethanol 96 BG	35,1

## 2.3. Répartition et reconstitution de la suspension:

10 Le mélange est constitué de 75% de grains d'excipients et 25% de grains actifs puis traité comme pour l'exemple précédent.

### Exemple 3: tests de solubilité et de stabilité

15

La stabilité des granulés préparés selon les modalités des exemples 1 et 2, est évaluée en terme de produits de dégradation, cinétique de dissolution, goût et solvants résiduels.

20

La stabilité des suspensions obtenues à partir des granulés préparés selon les modalités des exemples 1 et

2, est évaluée en terme de pH, de masquage de goût et de dosage du principe actif relargué.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau qui suit :

	Exemple 2	Exemple 1
Granulation		
D <sub>10</sub> (µm)	25	
D <sub>50</sub> (µm)	80	
D <sub>90</sub> (µm)	185	
Montage		
D <sub>10</sub> (µm)	70	
D <sub>50</sub> (µm)	160	
D <sub>90</sub> (µm)	290	
Enrobage fonctionnel polymérique (1)		
D <sub>10</sub> (µm)	100	110
D <sub>50</sub> (µm)	195	240
D <sub>90</sub> (µm)	330	400
Enrobage hydrophobe (2)		
D <sub>10</sub> (µm)	140	160
D <sub>50</sub> (µm)	240	320
D <sub>90</sub> (µm)	380	600
Enrobage fonctionnel polymérique (3)		
D <sub>10</sub> (µm)	220	260
D <sub>50</sub> (µm)	330	470
D <sub>90</sub> (µm)	550	710
Dissolution:		
- HCl (2h)	0 %	NP
- pH 6,8 (1h)	43,9 %	93,9 %
- pH 6,8 (2 h)	63,2 %	NP
Solvants résiduels avant séchage:		
- Ethanol	347 ppm	355 ppm
- CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	9 ppm	1065 ppm
- Eau	1,5 %	NP
Etudes de stabilité		
Suspension sèche reconstituable		
Stabilité: 25°C/60% RH	Au moins 2 mois	Au moins 2 mois
Stabilité: 30°C/60% RH	Au moins 2 mois	Au moins 2 mois
Suspension reconstituée		
Reconstitution à température ambiante	Stable pendant 14 jours	Stable pendant 14 jours

- les deux formulations sont stables dans le temps,
- le masquage du goût est durable, et
- les profils de dissolution sont satisfaisants.



### REVENDICATIONS

1. Granules et granulés enrobés caractérisés en ce qu'ils comprennent :

- 5 - un cœur contenant au moins un principe actif choisi parmi les anti-infectieux éventuellement associé à au moins un composé cireux et éventuellement à au moins un polymère et/ou à un agent liant, et
- au moins trois couches d'enrobage successives en  
10 partant du cœur :
- un enrobage fonctionnel polymérique (1) contenant éventuellement un composé cireux, permettant une libération immédiate, différée ou prolongée,
  - un enrobage hydrophobe (2) contenant au moins un  
15 composé cireux, et
  - un enrobage fonctionnel polymérique (3) contenant éventuellement un composé cireux, qui peut avoir une structure différente de l'enrobage (1), mais qui a une fonction de libération complémentaire et conditionne le  
20 milieu de suspension.

2. Granules et granulés enrobés selon la revendication 1, caractérisés en ce que les taux d'enrobage sont respectivement compris, entre 5 et 100%  
25 et préférentiellement entre 30 et 50% pour l'enrobage (1), entre 5 et 100%, préférentiellement entre 10 et 30%, pour l'enrobage (2) et entre 5 et 200%, préférentiellement entre 80 et 160% pour l'enrobage (3).

30 3. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce

que le cœur est un substrat neutre sur lequel le principe actif est appliqué en couche.

4 Granules et granulés enrobés selon l'une  
5 quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le cœur est le principe actif lui-même, sous forme de cristal sphérique ou non.

5. Granules et granulés enrobés selon l'une  
10 quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le cœur est un granulé à base de principe actif, obtenu par granulation.

6. Granules et granulés enrobés selon l'une  
15 quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que outre le principe actif, le cœur contient divers agents.

7. Granules et granulés enrobés selon l'une  
20 quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que le cœur contient jusqu'à 100 % de principe actif, de préférence entre 30 et 85 %.

8. Granules et granulés enrobés selon la  
25 revendication 1, caractérisés en ce que la distribution de taille du cœur présente une moyenne comprise entre 100 et 500  $\mu\text{m}$ .

9. Granules et granulés enrobés selon la  
30 revendication 3, caractérisés en ce que la distribution de taille du cœur présente une moyenne entre comprise entre 400 et 500  $\mu\text{m}$ .

10. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 4 et 5, caractérisés en ce que la distribution de taille du cœur présente une moyenne entre 100 à 250  $\mu\text{m}$ .

5

11. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce que la substance anti-infectieuse est choisie parmi les macrolides.

10

12. Granules et granulés enrobés selon la revendication 11 caractérisés en ce que le macrolide choisi parmi l'érythromycine et ses dérivés, et la clarithromycine.

15

13. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisés en ce que les polymères conférant des propriétés de libération différée sont choisis dans le groupe comprenant les polyméthacrylates, l'acétophtalate de cellulose et l'acétate de cellulose.

20

14. Granules et granulés enrobés selon la revendication 13, caractérisés en ce que le polyméthacrylate est choisi parmi Eudragit®L, Eudragit®S, Eudragit® FS30D et leurs mélanges.

25

15. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisés en ce que les polymères conférant des propriétés de libération prolongée sont choisis dans le groupe comprenant les

30

polyméthacrylates, l'éthyle cellulose, le polyvinyl acétate, le polyvinyl alcool et leurs copolymères.

16. Granules et granulés enrobés selon la  
5 revendication 15, caractérisés en ce que le polyméthacrylate est choisi parmi Eudragit® NE, Eudragit® RS, Eudragit® RL et leurs mélanges.

17. Granules et granulés enrobés selon l'une  
10 quelconque des revendications 1 à 12, caractérisés en ce que le polymère conférant des propriétés de libération immédiate est un polyméthacrylate, avantageusement Eudragit® E.

18. Granules et granulés enrobés selon l'une  
15 quelconque des revendications 1 à 17, caractérisés en ce que les composés cireux sont choisis dans le groupe comprenant: les cires, les cires Novata®, les gélucires et suppcires, les macrogol glycériques, les acides  
20 d'alcool gras, les esters d'alcool gras, le monostéarate de glycérol, Précirrol® et Compritol®.

19. Granules et granulés enrobés selon la  
revendication 18, caractérisés en ce que les composés  
25 cireux sont des agents cireux hydrophobes présentant un faible HLB (balance hydrophile-lipophile) et possédant un point de fusion compris entre 35 et 53°C, préférentiellement 37 et 43°C.

20. Granules et granulés enrobés selon la revendication 19, caractérisés en ce que les composés cireux sont associés à du monostéarate de glycérol.

5           21. Granules et granulés enrobés selon la revendication 20, caractérisés en ce que les composés cireux sont Gélucire® 43/01 et/ou Novata® AB, éventuellement associés à du monostéarate de glycérol.

10           22. Granules et granulés enrobés et à libération immédiate selon la revendication 1, caractérisés en ce que les enrobages fonctionnels polymériques (1) et (3) sont constitués d'un mélange d'Eudragit® E100 et de composés cireux hydrophobes présentant un faible HLB  
15 (balance hydrophile-lipophile) et possédant un point de fusion compris entre 35 et 53°C, préférentiellement 37 et 43°C, en présence de lubrifiants.

20           23. Granules et granulés enrobés selon la revendication 22, caractérisés en ce que les agents cireux sont Gélucire® 43/01 et/ou Novata® AB, éventuellement associés à du monostéarate de glycérol.

25           24. Granules et granulés enrobés et à libération différée selon la revendication 1, caractérisés en ce que les enrobages fonctionnels (1) et (3) sont à base d'une dispersion aqueuse ou d'une solution organique d'Eudragit® L en présence de plastifiants hydrophobes et de lubrifiants.

30

25. Granules et granulés enrobés et à libération modifiée selon la revendication 1, caractérisés en ce que

les enrobages fonctionnels (1) et (3) sont à base d'une dispersion aqueuse ou d'une solution organique d'éthylcellulose ou d'Eudragit® RL ou RS ou à base d'une solution organique de ces polymères ou d'Eudragit® S en  
5 présence ou non de composés cireux et/ou d'agents de lubrification, de plastifiants et de lubrifiants.

26. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 25, caractérisés en ce  
10 que les solvants d'enrobage sont choisis dans le groupe comprenant l'eau, le chlorure de méthylène, l'éthanol, l'isopropanol et leurs mélanges.

27. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 26, caractérisés en ce  
15 que les agents de lubrification sont choisis dans le groupe comprenant le talc, la silice hydrophobe colloïdale et le monostéarate de glycérol.

20 28. Granules et granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisés en ce que les plastifiants sont choisis dans le groupe comprenant le dibutylsébacate, le triéthylcitrate, le diéthylphthalate, l'acétyltriéthylcitrate, l'acétyltribu-  
25 tylcitrate, le monostéarate de glycérol et le Myvacet®.

29. Utilisation des granules et des granulés enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 28, au sein de toute formulation galénique adéquate  
30 permettant une reconstitution immédiate en milieu liquide.

30. Utilisation selon la revendication 29, caractérisée en ce que la formulation galénique est une suspension sèche reconstituable.

5           31. Mélange sec caractérisé en ce qu'il contient des granules et des granulés selon l'une quelconque des revendications 1 à 28, associés à tout excipient approprié pour avoir une suspension sèche reconstituable en milieu liquide parmi lesquels au moins l'un est un  
10 agent épaississant, l'un est un agent conservateur et l'un est un agent modulateur de pH.

32. Suspension sèche reconstituable caractérisée en ce qu'elle contient des granules et des granulés selon  
15 l'une quelconque des revendications 1 à 28.

33. Suspension caractérisée en ce qu'elle est obtenue par ajout d'une quantité d'eau définie à partir d'un suspension sèche reconstituable selon la  
20 revendication 32.

34. Suspension à libération immédiate selon la revendication 33, caractérisée en ce que le pH est compris entre 5,5 et 10, de préférence entre 8,5 et 10.  
25

35. Suspension à libération différée selon la revendication 33, caractérisée en ce que le pH est compris entre 3 et 7, de préférence entre 4 et 5.

30           36. Procédé de préparation de granules et de granulés enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la réalisation du cœur ou support et

inclut éventuellement une étape supplémentaire de montage.

37. Procédé selon la revendication 36, caractérisé
- 5 en ce qu'il comprend les étapes suivantes:
- application du principe actif solubilisé sur le support, en présence de composés cireux préférentiellement hydrophobes et/ou de polymères, et d'au moins un agent de lubrification dans un solvant
  - 10 ou un mélange de solvants,
  - application d'un premier enrobage, enrobage fonctionnel polymérique (1) et éventuellement de composés cireux, ledit enrobage permettant une libération immédiate, différée ou prolongée,
  - 15 - application d'un second enrobage, enrobage hydrophobe (2) contenant au moins un composé cireux ou une association de composés cireux,
  - application d'un troisième enrobage, enrobage fonctionnel polymérique (3) et éventuellement de
  - 20 composés cireux, ledit enrobage pouvant avoir une structure différente de celle de l'enrobage (1), mais qui a une fonction de libération analogue, et éventuellement
  - séchage des granulés.